

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Escitalopram Brill Pharma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Brill Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Brill Pharma 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Escitalopram Brill Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Escitalopram Brill Pharma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de escitalopram (como oxalato).

Escitalopram Brill Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de escitalopram (como oxalato).

Escitalopram Brill Pharma 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de escitalopram (como oxalato).

Escitalopram Brill Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de escitalopram (como oxalato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Escitalopram Brill Pharma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos biselados, grabados con "J" en una cara y "1" en la otra cara. Las dimensiones del comprimido son 5,20 mm.

Escitalopram Brill Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, ovalados, ranurados, biconvexos, grabados con "J" en una cara y "2" en la otra cara. Las dimensiones del comprimido son 7,90 x 5,40 mm.

Escitalopram Brill Pharma 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, ovalados, ranurados, biconvexos, grabados con "J" en una cara y "3" en la otra cara. Las dimensiones del comprimido son 9,80 x 6,20 mm.

Escitalopram Brill Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, ovalados, ranurados, biconvexos, grabados con "J" en una cara y "4" en la otra cara. Las dimensiones del comprimido son 11,40 x 6,90 mm.

Los comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios depresivos mayores. Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social). Trastorno de ansiedad generalizada Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

No se ha demostrado la seguridad de dosis diarias superiores a 20 mg.

Episodios depresivos mayores

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día.

En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg durante la primera semana, antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día, según la respuesta individual del paciente.

La máxima eficacia se alcanza al cabo de 3 meses aproximadamente. El tratamiento dura varios meses.

Trastorno de ansiedad social

La dosis habitual es de 10 mg una vez al día. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener un alivio de los síntomas. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede reducirse a 5 mg o aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día.

El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de curso crónico, y se recomienda un tratamiento de 12 semanas para consolidar la respuesta. Se ha estudiado durante 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores y puede considerarse de forma individualizada para la prevención de recaídas. Los beneficios del tratamiento deben reevaluarse a intervalos regulares.

El trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de una patología específica, que no debe confundirse con la timidez excesiva. El tratamiento farmacológico sólo está indicado en el caso de que el trastorno interfiera significativamente con las actividades profesionales y sociales.

No se ha evaluado el lugar de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. El tratamiento farmacológico es parte de una estrategia terapéutica general.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día.

Se ha estudiado durante al menos 6 meses el tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores que recibieron 20 mg al día. Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse a intervalos regulares (ver sección 5.1).

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg al día.

Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente como para asegurarse la ausencia de síntomas.

Los beneficios del tratamiento y las dosis deben reevaluarse a intervalos regulares (ver sección 5.1.).

Población especial

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

La dosis inicial son 5 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día (ver sección 5.2.).

La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida ($CL_{cr} < 30$ ml/min.) (ver sección 5.2.).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las primeras dos semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida (ver sección 5.2.).

Metabolizadores lentos de la CYP2C19

En pacientes conocidos como metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las primeras dos semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede incrementar la dosis hasta 10 mg al día (ver sección 5.2.).

Población pediátrica (< 18 años)

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.4.).

Síntomas de retirada observados durante la interrupción del tratamiento

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de disminuir el riesgo de que aparezcan síntomas de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si aparecen síntomas insoportables después de una disminución de la dosis o durante la interrupción del tratamiento, debe valorarse la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de una forma más gradual.

Forma de administración

Vía oral

Escitalopram se administra como una dosis diaria única and puede tomarse con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. El tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, irreversibles de la monoaminoxidasa (inhibidores de la MAO) está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia, etc (ver sección 4.5).

Está contraindicada la combinación de escitalopram con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej.: moclobemida) o el inhibidor reversible no selectivo de la MAO, linezolida, debido al riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5).

Escitalopram está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado o con síndrome congénito del segmento QT largo.

Está contraindicado el uso de escitalopram junto con medicamentos que se sabe que alargan el intervalo QT (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben considerar las siguientes advertencias y precauciones relacionadas con el grupo terapéutico de los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación a aquellos tratados con placebo. Si aún así, en base a las necesidades clínicas, se tomase la decisión de tratarlos, se debe monitorizar cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de

datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de angustia pueden experimentar un aumento de los síntomas de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en el plazo de 2 semanas durante el tratamiento continuado. Se recomienda administrar una dosis inicial baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico (ver sección 4.2).

Crisis convulsivas

El tratamiento con escitalopram se debe interrumpir si el paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si hay un aumento de la frecuencia de convulsiones (en pacientes con previo diagnóstico de epilepsia). Los ISRS no se deben administrar a pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente.

Manía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. La administración de ISRSs se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle una fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina y/o de los hipoglucemiantes orales.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca esta mejoría. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.,

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram pueden también estar asociadas con un incremento del riesgo de hechos relacionados con el suicidio. Además, estas patologías pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor, deben realizarse cuando se traten pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años. Un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico especialmente al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis.

Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de ISRS/IRSN se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Es más probable que ocurra esto durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

Con el uso de ISRS se ha notificado raramente hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, o pacientes con cirrosis, o si se utilizan en combinación con otros que pueden causar hiponatremia.

Hemorragia

Ha habido notificaciones de alteraciones hemorrágicas cutáneas, tales como equimosis y púrpura, con ISRS. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRSs, especialmente en el uso concomitante con anticoagulantes orales, con medicamentos que se conoce que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiacinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia a hemorragias.

TEC (Terapia electroconvulsiva)

La experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC es limitada, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si se utiliza escitalopram concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes que tomaban ISRS concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de este síndrome. Si esto sucede, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento sintomático.

Hierba de San Juan

La administración concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en un aumento de la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.5).

Síntomas de retirada observados durante la interrupción del tratamiento

Cuando se interrumpe el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la interrupción es abrupta (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas durante la interrupción del tratamiento ocurrieron en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y en el 15% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y el ritmo de la reducción de dosis. Las reacciones más frecuentemente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Estos ocurren normalmente durante los primeros días de interrupción del tratamiento; pero en raras ocasiones se han notificado estos síntomas en pacientes que olvidaron una dosis de forma inadvertida.

Normalmente estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes se pueden prolongar (2-3 meses o más). Por lo tanto, se debe avisar de que cuando se interrumpe el tratamiento con escitalopram debe reducirse gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses según las necesidades de cada paciente (ver "Síntomas de retirada observados durante la interrupción del tratamiento", sección 4.2).

Enfermedad coronaria

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria (ver sección 5.3).

Prolongación del intervalo QT

Se ha encontrado que escitalopram causa una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, con hipopotasemia o con prolongación del intervalo QT pre-existente o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa, o en pacientes que hayan tenido un infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca descompensada.

Los trastornos electrolíticos como hipopotasemia e hipomagnesemia incrementan el riesgo de arritmias malignas por lo que deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Se debe revisar el ECG antes de iniciar el tratamiento, en los pacientes con enfermedad cardíaca estable tratados.

Si durante el tratamiento con escitalopram aparecen signos de arritmia, se deberá suspender el tratamiento y realizar un ECG.

Glaucoma de ángulo cerrado

Los ISRS incluyendo escitalopram pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Este efecto midriático es capaz de estrechar el ángulo del ojo provocando un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes pre-dispuestos. Por ello escitalopram se debe utilizar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Combinaciones contraindicadas:

IMAOs no selectivos irreversibles

Se han notificado casos de reacciones graves en pacientes que recibían un ISRS en combinación con un inhibidor no selectivo, irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO), y en pacientes que han interrumpido recientemente el tratamiento con un ISRS y ha iniciado tratamiento con estos IMAO (ver sección 4.3.). En algunos casos, el paciente desarrolló un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.8.).

Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAOs no selectivos, irreversibles. El tratamiento con escitalopram se puede iniciar 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible. Debe respetarse un descanso mínimo de 7 días entre la interrupción del tratamiento con escitalopram y el inicio de un tratamiento con un IMAO no selectivo, irreversible.

Inhibidor selectivo reversible de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como moclobemida está contraindicada (ver sección 4.3.). Si la combinación fuera necesaria, debe iniciarse con la dosis mínima recomendada y se debe reforzar la monitorización clínica.

Inhibidor no selectivo reversible de la MAO (linezolida)

El antibiótico linezolida es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y no debe administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación demuestra ser necesaria, debe darse a mínimas dosis y bajo estrecha monitorización clínica (ver sección 4.3.).

Inhibidor selectivo irreversible de la MAO-B (selegilina)

En combinación con selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. Dosis de selegilina de hasta 10 mg al día, se han administrado conjuntamente con seguridad con citalopram racémico.

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de escitalopram en combinación con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Por tanto, está contraindicada la co-administración de escitalopram

con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (p. ej. derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados agentes antimicrobianos (p. ej. esporfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, medicamentos contra la malaria particularmente halofantrina), o ciertos antihistamínicos (p. ej. astemizol, mizolastina).

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

Medicamentos serotoninérgicos

La co-administración con medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede provocar un síndrome serotoninérgico.

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Los ISRS pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se usan concomitantemente otros medicamentos capaces de disminuir el umbral convulsivo (p. e.j., antidepresivos (tricíclicos, ISRSs), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol).

Litio, triptófano

Ha habido notificaciones de casos de potenciación de efectos cuando los ISRSs se han administrado junto con litio o triptófano, por lo que el uso concomitante de ISRSs con estos medicamentos debe realizarse con precaución.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de ISRSs con remedios herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede producir un aumento de la incidencia de reacciones adversas (ver sección 4.4.).

Hemorragia

Puede producirse alteración de los efectos anticoagulantes cuando escitalopram se combina con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral se debe monitorizar estrechamente la coagulación cuando se inicia o interrumpe la administración de escitalopram (ver sección 4.4.). El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar la tendencia a hemorragias (ver sección 4.4.).

Alcohol

No se esperan interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre escitalopram y alcohol. Sin embargo, al igual que con otros medicamentos psicotrópicos, la combinación con alcohol no es aconsejable.

Medicamentos que inducen hipopotasemia/hipomagnesemia

Se requiere precaución con el uso concomitante de medicamentos inductores de hipopotasemia/hipomagnesemia ya que estas situaciones aumentan el riesgo de arritmias malignas (ver sección 4.4.).

Interacciones farmacocinéticas

Influencia de otros medicamentos sobre la farmacocinética de escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. Las CYP3A4 y CYP2D6 también pueden contribuir a su metabolismo aunque en un menor grado. El metabolismo del metabolito principal S-DCT (desmetilescitalopram), parece ser parcialmente catalizado por la CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (inhibidor de la CYP2C19) produjo un incremento moderado (aproximadamente 50%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram.

La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (inhibidor enzimático general moderadamente potente) produjo un incremento moderado (aproximadamente 70%) de las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se aconseja precaución cuando se administra escitalopram en combinación con cimetidina. Podría ser necesario realizar un ajuste en la dosis.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (p. e.j., omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o cimetidina. Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante.

Efecto de escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un margen terapéutico estrecho, p.ej., flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan sobre el SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, p. ej., antidepresivos tales como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridacina y haloperidol. Puede ser necesario un ajuste de la dosificación.

La administración conjunta con desipramina o metoprolol duplicó en ambos casos las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de la CYP2D6.

Estudios *in vitro* han demostrado que escitalopram puede causar una inhibición débil de la CYP2C19. Se recomienda precaución en el uso concomitante de medicamentos que son metabolizados por la CYP2C19.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Para escitalopram solo hay disponibles datos clínicos limitados respecto a la exposición en embarazos.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3.). Escitalopram no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/ beneficio.

Se debe observar a los recién nacidos si la madre continua tomando escitalopram durante etapas avanzadas del embarazo, particularmente en el tercer trimestre. Se debe evitar la interrupción brusca durante el embarazo.

Los siguientes síntomas pueden aparecer en el recién nacido tras el uso materno de ISRS/IRSN, en etapas avanzadas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad en la succión, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblores, tembleques, irritabilidad, letargo, lloro constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos a efectos serotoninérgicos o síntomas de retirada. En la mayoría de los casos estas complicaciones comienzan inmediatamente o en poco tiempo (<24h) después del alumbramiento.

Datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRSs en el embarazo, particularmente en los últimos meses, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El riesgo observado fue aproximadamente 5 casos por 1.000 embarazos. En la población general la HPPN se producen de 1 a 2 casos por 1.000 embarazos.

Lactancia

Se espera que escitalopram sea excretado por la leche humana.

Consecuentemente, no está recomendada la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Datos en animales han demostrado que escitalopram puede afectar a la calidad del espermatozoides (ver sección 5.3) Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se ha demostrado que escitalopram no afecta a la función intelectual o desarrollo psicomotor, cualquier medicamento psicoactivo puede afectar al juicio o habilidades. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de influencia sobre su capacidad de conducir un coche o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y normalmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram tanto en estudios clínicos controlados con placebo como en reacciones espontáneas post-comercialización se enumeran más abajo por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	No conocida	Secreción inadecuada de ADH
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido, apetito aumentado, aumento de peso
	Poco frecuente	Disminución de peso
	No conocida	Hiponatremia, anorexia ²
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, inquietud, sueños anormales libido disminuido Mujeres: anorgasmia
	Poco frecuente	Bruxismo, agitación, nerviosismo, ataque de pánico, estado confusional
	Rara	Agresión, despersonalización, alucinación
	No conocida	Manía, ideación suicida, comportamiento suicida 1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
	Poco frecuente	Alteración del gusto, trastorno del sueño, síncope
	Rara	Síndrome serotoninérgico
	No conocida	Discinesia, trastorno del movimiento, convulsión, inquietud psicomotora /acatisia ²
Trastornos oculares	Poco frecuente	Midriasis, trastornos visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Taquicardia
	Rara	Bradycardia

	No conocida	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Sinusitis, bostezos
	Poco frecuente	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca
	Poco frecuente	Hemorragias gastrointestinales (incluyendo hemorragia rectal)
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis, prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración aumentada
	Poco frecuente	Urticaria, alopecia, erupción, prurito
	No conocida	Equimosis, angioedemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuente	Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
	Poco frecuente	Mujeres: metrorragia, menorragia
	No conocida	Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga, pirexia
	Poco frecuente	Edema

¹ Se han notificado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.)

² Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRSs

Prolongación del intervalo QT

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y

arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes, predominantemente en mujeres, pacientes con hipopotasemia o en los que existía previamente una prolongación del intervalo QT o algún tipo de patología cardíaca (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 y 5.1).

Efectos de clase

Estudios epidemiológicos, llevados a cabo principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, mostraron un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibían ISRSs y ATCs. El mecanismo que produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada observados cuando se interrumpe el tratamiento

La interrupción de los ISRSs/IRSNs (particularmente cuando es brusca), frecuentemente, conlleva síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareo, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias y sensaciones de shock eléctrico), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. En general estos efectos son de leves a moderados y son autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto, se recomienda cuando no se requiera más el tratamiento con escitalopram, se debe llevar a cabo una reducción gradual de la dosis al interrumpir el tratamiento (ver secciones 4.2. y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Toxicidad

Los datos clínicos sobre sobredosis de escitalopram son limitados y en muchos casos están implicadas sobredosis concomitantes de otros fármacos. En la mayoría de los casos no se han notificado síntomas o han sido leves. Raramente se han notificado casos fatales de sobredosis con escitalopram solo; la mayoría de los casos han implicado sobredosis con medicaciones concomitantes. Se han ingerido dosis entre 400 y 800 mg de escitalopram solo sin ningún síntoma grave.

Síntomas

Los síntomas observados en sobredosis de escitalopram notificadas incluyen síntomas relacionados principalmente con el sistema nervioso central (varía desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia).

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas generales de apoyo sintomático.

Es aconsejable realizar monitorización del ECG en caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva/bradiarritmias, en pacientes que estén utilizando medicación concomitante que prolongan el intervalo QT, o en pacientes con el metabolismo alterado, p. ej. insuficiencia hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, código ATC: N06 AB10

Mecanismo de acción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT), con una alta afinidad por el sitio primario de unión. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor.

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores incluyendo los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, α_1 , α_2 , β -adrenérgicos, histaminérgicos H₁, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepínicos y los opioides.

La inhibición de la recaptación de la 5-HT es el único mecanismo de acción probable que explique los efectos farmacológicos y clínicos de escitalopram.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo con pacientes sanos, el cambio respecto al nivel basal del QTc (con corrección de Fridericia) fue de 4,3 msec (IC 90% 2,2; 6,4) para dosis de 10 mg/día y de 10,7 msec (IC 90% 8,6; 12,8) para la dosis supra terapéutica de 30 mg/día (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 y 4.9).

Eficacia clínica y seguridad

Episodios depresivos mayores

Escitalopram demostró ser eficaz en el tratamiento agudo de episodios depresivos mayores en 3 de los 4 estudios doble ciego, a corto plazo (8 semanas) controlados con placebo. En un estudio a largo plazo de prevención de recaídas, 274 pacientes que habían respondido durante una fase inicial abierta de tratamiento de 8 semanas con escitalopram 10 mg ó 20 mg al día, se distribuyeron aleatoriamente para continuar con escitalopram a la misma dosis, o placebo, hasta 36 semanas. En este estudio, los pacientes que recibieron escitalopram continuadamente experimentaron una prolongación significativa del tiempo hasta las recaídas en las 36 semanas siguientes en comparación con los que recibieron placebo.

Trastorno de ansiedad social

Escitalopram fue eficaz tanto en 3 estudios a corto plazo (12 semanas) como en un estudio de 6 meses de duración de prevención de recaídas en pacientes respondedores en el trastorno de ansiedad social. La eficacia de escitalopram a 5, 10 y 20 mg se ha demostrado en un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas.

Trastorno de ansiedad generalizada

Escitalopram en dosis de 10 y 20 mg/día fue eficaz en 4 de los 4 estudios controlados con placebo.

En datos agrupados de 3 estudios con similar diseño, compuestos de 421 pacientes tratados con escitalopram y 419 pacientes tratados con placebo, hubo un 47,5 % y 28,9% de pacientes respectivamente que respondieron y un 37,1% y 20,8% de remitentes. El efecto sostenido fue visto a partir de la semana 1.

Se demostró la eficacia mantenida de escitalopram 20 mg/día en un estudio de eficacia mantenida, aleatorizado, de 24 a 76 semanas, en 373 pacientes que habían respondido durante el tratamiento inicial abierto de 12 semanas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, 20 mg/día de escitalopram se diferenció respecto a placebo en la puntuación total de la Y-BOCS después de 12 semanas. Después de 24 semanas, tanto 10 como 20 mg/día de escitalopram fueron superiores comparados con placebo.

La prevención de recaídas se demostró para 10 y 20 mg/día de escitalopram en pacientes que respondieron a escitalopram en un periodo abierto de 16 semanas y que iniciaron el periodo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, de 24 semanas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. (El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (T_{max} media) es de 4 horas tras dosis múltiples).

Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea de alrededor del 80%.

Distribución

El volumen aparente de distribución ($V_{d, \beta}/F$) tras la administración oral es de alrededor de 12 a 26 L/kg. La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas es inferior al 80%.

Biotransformación

Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado y didesmetilado. Ambos metabolitos son farmacológicamente activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y < 5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La

biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19. Aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan.

Eliminación

La vida media de eliminación ($t_{1/2, \beta}$) tras dosis múltiples es de alrededor de 30 horas y el aclaramiento plasmático oral (Cl_{oral}) de 0,6 L/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga. Se asume que escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan tanto por vía hepática (metabólica) como por vía renal. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por la orina.

Linealidad

La farmacocinética es lineal. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 1 semana aproximadamente. Las concentraciones medias en estado de equilibrio de 50 nmol/l (intervalo de 20 a 125 nmol/l) se alcanzan a una dosis diaria de 10 mg.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Parece que escitalopram se elimina más lentamente en las personas de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. La exposición sistémica (AUC) es aproximadamente un 50% mayor en pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios sanos jóvenes (ver sección 4.2.).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A y B), la vida media de escitalopram fue aproximadamente dos veces más larga y la exposición fue aproximadamente un 60% mayor que en sujetos con función hepática normal (ver sección 4.2.).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (CL_{cr} 10-53 ml/min), se ha observado que el citalopram racémico presenta una vida media más larga y un menor incremento de la exposición. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos no han sido estudiadas, pero podrían ser elevadas (ver sección 4.2.).

Polimorfismo

Se ha observado que los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2C19 presentan el doble de la concentración plasmática de escitalopram que los metabolizadores rápidos. No se observaron cambios significativos de la exposición en los metabolizadores lentos con respecto a la CYP2D6 (ver sección 4.2.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se realizó la batería completa convencional de estudios preclínicos con escitalopram porque los estudios de unión toxicocinéticos y toxicológicos realizados en ratas con escitalopram y citalopram mostraron un perfil similar. Como consecuencia, toda la información de citalopram puede ser extrapolada a escitalopram.

En estudios toxicológicos comparativos en ratas, tanto escitalopram como citalopram causaron toxicidad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, después del tratamiento durante varias semanas y

utilizando dosis que causaron toxicidad general. La cardiotoxicidad pareció corresponderse con las concentraciones plasmáticas máximas en lugar que con las exposiciones sistémicas (AUC). Las concentraciones plasmáticas máximas en el nivel sin efecto fueron muy superiores (8 veces) a las alcanzadas en el uso clínico, mientras que el AUC para escitalopram sólo fue 3 a 4 veces superior que la exposición alcanzada en el uso clínico. Para citalopram los valores de AUC para el enantiómero S fueron 6 a 7 veces superiores a la exposición alcanzada en el uso clínico. Los hallazgos están probablemente relacionados con una influencia exagerada de aminas biogénicas, p.ej. secundarias a efectos farmacológicos primarios, dando como resultado efectos hemodinámicos (reducción del flujo coronario) e isquemia. No obstante, el mecanismo exacto de cardiotoxicidad en ratas no está claro. La experiencia clínica con citalopram, y la experiencia de ensayos clínicos con escitalopram, no indica que estos hallazgos tengan una correlación clínica.

Se ha observado un contenido de fosfolípidos aumentado en algunos tejidos, p.ej. pulmones, epidídimos e hígado después del tratamiento durante períodos más prolongados con escitalopram y con citalopram en ratas. Los hallazgos en epidídimos e hígado se observaron en exposiciones similares a las utilizadas en el tratamiento en el hombre. El efecto es reversible tras la interrupción del tratamiento. Se ha observado acumulación de fosfolípidos (fosfolipidosis) en animales relacionada con muchas medicinas catiónicas anfifílicas. Se desconoce si este fenómeno tiene alguna relevancia significativa en el hombre.

En el estudio de toxicidad en el desarrollo en rata se observaron efectos embriotóxicos (peso fetal reducido y retraso reversible en la osificación) con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica. No se observó una frecuencia mayor de malformaciones. Un estudio pre- y postnatal demostró una supervivencia reducida durante el período de lactancia con exposiciones en términos de AUC superiores a la exposición alcanzada durante la utilización clínica.

Datos en animales han demostrado que citalopram induce una reducción del índice de fertilidad y el índice de embarazo, reducción en el número de implantación y esperma anormal tras una exposición muy por encima de la exposición humana. No hay datos en animales disponibles sobre este aspecto para escitalopram.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Talco
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Opadry blanco-YS-1-7003(formado por Dióxido de titanio (E171), Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Polisorbato 80).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses. Envase de HDPE: Debe utilizarse dentro de los 4 meses siguientes a su apertura. Conservar por debajo de 30°C..

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del envase de HDPE, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Triplex Claro de PVC/PE/PVdC, envasado en cajas de cartón de 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 o 200 comprimidos - Dosis única; 49x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimidos.

Blister Triplex Blanco Opaco de PVC/PE/PVdC, envasado en cajas de cartón de 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 o 200 comprimidos - Dosis única; 49x1, 56x1, 98x1, 100x1 comprimidos.

Frasco de Polietileno de alta densidad (HDPE) de 100 o 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Brill Pharma S.L.
Munner, 10
08022 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2014